

Journal für

Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel

Kardiovaskuläre Endokrinologie • Adipositas • Endokrine Onkologie • Andrologie • Schilddrüse • Neuroendokrinologie • Pädiatrische Endokrinologie • Diabetes • Mineralstoffwechsel & Knochen • Nebenniere • Gynäkologische Endokrinologie

Ein Hormon stellt sich vor: Klotho

Vila G

*Journal für Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel - Austrian
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2015; 8 (4), 112-113*



Homepage:

www.kup.at/klinendokrinologie

Online-Datenbank mit Autoren- und Stichwortsuche

Offizielles Organ der



Österreichischen Gesellschaft für
Endokrinologie und Stoffwechsel

Member of the



Indexed in EMBASE/Scopus

Austrian Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism
Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

Ein Hormon stellt sich vor: Klotho

G. Vila

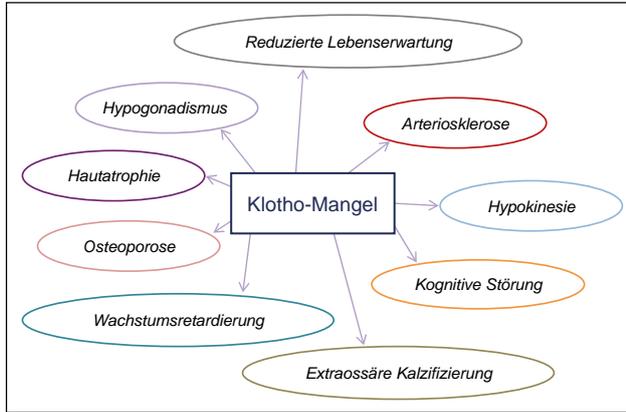


Abbildung 1: Phänotyp der Klotho^{-/-} Maus.

■ Einleitung

Klotho wurde 1997 als ein für die Lebenserwartung verantwortliches Gen entdeckt, und deswegen auch nach der griechischen Göttin benannt, die den Lebensfaden spinnt [1]. Die Überexpression von Klotho verlängert die Lebensdauer, und Klotho-defiziente Mäuse zeigen beschleunigte Atherosklerose, Osteoporose, ektope Kalzifizierungen, sowie Atrophie der Haut und anderer Organe (Abb. 1, Tab. 1) [1, 2]. Polymorphismen des Klotho-Gens sind auch mit einer kürzeren Lebensdauer bei Menschen assoziiert [3].

■ Expression und Signalweg

Die Hauptprodukte des Klotho-Gens sind ein Transmembranprotein (membrangebundenes Klotho) und eine sezernierte Form (zirkulierendes Klotho), die Rezeptor-, Enzym- und Hormon-Eigenschaften haben (Abb. 1) [4]. Das membrangebundene Klotho wird in mehreren Geweben exprimiert. Im renalen distalen Tubulus dient das membrangebundene Klotho als Korezeptor für FGF23 und reguliert den Phosphatstoffwechsel, bzw. erhöht die FGF23-induzierte Phosphatsekretion (Tab. 1).

Tabelle 1: Regulierung der Klotho-Genexpression

Stimulierend	Inhibierend
Phosphatmangel	Angiotensin II
Trijodthyronin	Entzündung (bakterielles Endotoxin)
PPAR-gamma-Agonisten	Hypovolämie
Erythropoietin	Hypoxie
HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren	NF-κB (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells)
Rapamycin	
Fosinopril, Losartan	

Beta-Klotho, ein Mitglied der Klotho-Proteinfamilie, wirkt in Adipozyten und Hepatozyten als Korezeptor für FGF19 und reguliert die Adipogenese und den Glukose-Stoffwechsel [5].

Die extrazelluläre Domäne des membrangebundenen Proteins kann abgetrennt und in die Zirkulation sezerniert werden. In vitro übt diese Domäne eine β-Glukuronidase-Wirkung aus und aktiviert den TRPV5-Kationenkanal im distalen Tubulus [6].

■ Wirkungen auf den Glukose-Stoffwechsel

Das sezernierte Klotho hat endokrine Wirkungen. Die wichtigste davon ist die Hemmung des Insulin- und IGF1-Rezeptor-Signaltransduktionsweges und dadurch auch der Glukose-Aufnahme in der Zelle. Dies ist der Hauptmechanismus für den Anti-Aging-Effekt von Klotho. Klotho erhöht auch die Glukose-induzierte Insulin-Sekretion in vitro, wirkt antidiabetogen in Tierversuchen und ist bei Patienten mit Typ-2-Diabetes vermindert [7].

■ Assoziation mit Wachstumshormonspiegel

Klotho-defiziente Mäuse zeigen eine Wachstumsretardierung. Bei Menschen findet sich eine inverse Korrelation zwischen zirkulierendem Klotho und Alter: Serum-Klotho ist höher bei Kindern und sinkt dann mit zunehmendem Alter. Darüberhinaus ist Klotho niedriger bei Kindern mit Wachstumshormondefizienz und erhöht bei Wachstumshormon-sezernierenden Hypophysenadenomen [8, 9].

■ Klotho und Elektrolytstörungen

FGF23 wird von Osteozyten sezerniert, wirkt nur auf Klotho-exprimierende Gewebe und kontrolliert die Phosphat-Homöostase bzw. erhöht die Phosphaturie und wirkt phosphat-senkend. Aus diesem Grund führt der Mangel von Klotho zur Hyperphosphatämie und dadurch zu extraossären bzw. vaskulären Verkalkungen [10]. Bei einer Translokation, die mit erhöhter Klotho-Expression assoziiert ist, wurden Phosphatmangel-Rachitis und Hyperparathyroidismus beschrieben [11]. Klotho-Expression ist bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz unabhängig von der Ätiologie extrem reduziert [4].

■ Ausblick

Klotho reguliert die Phosphat-Homöostase, die Insulin-IGF1-Wirkung, den Glukosestoffwechsel, den Alterungsprozess und hat Ko-Rezeptor-, Enzym- und Hormon-Eigenschaften. Bis dato sind keine Rezeptoren für das zirkulierende Klotho identifiziert. Dennoch wird Klotho nicht nur als potentieller

Biomarker, sondern auch als ein vielversprechendes therapeutisches Target in der Behandlung von akuter und chronischer Niereninsuffizienz gesehen.

Literatur:

1. Kuro-o M, Matsumura Y, Aizawa H, et al. Mutation of the mouse *klotho* gene leads to a syndrome resembling ageing. *Nature* 1997; 390: 45–51.
2. Kurosu H, Yamamoto M, Clark JD et al. Suppression of aging in mice by the hormone *Klotho*. *Science* 2005; 309: 1829–33.
3. Invidia L, Salvioli S, Altiglia S, et al. The frequency of *Klotho* KL-VS polymorphism in a large Italian population, from young subjects to centenarians, suggests the presence of specific time windows for its effect. *Biogerontology* 2010; 11: 67–73.
4. Xu Y, Sun Z. Molecular basis of *Klotho*: from gene to function in aging. *Endocr Rev* 2015; 36: 174–93.
5. Kurosu H, Choi M, Ogawa Y, et al. Tissue-specific expression of betaKlotho and fibroblast growth factor (FGF) receptor isoforms determines metabolic activity of FGF19 and FGF21. *J Biol Chem* 2007; 282: 26687–95.
6. Chang Q, Hoefs S, van der Kemp AW, et al. The beta-glucuronidase *klotho* hydrolysis and activates the TRPV5 channel. *Science* 2005; 310: 490–3.
7. Lin Y, Sun Z. In vivo pancreatic β -cell-specific expression of antiaging gene *Klotho*: a novel approach for preserving β -cells in type 2 diabetes. *Diabetes* 2015; 64: 1444–58.
8. Wolf I, Shahmoon S, Ben Ami M, et al. Association between decreased *klotho* blood levels and organic growth hormone deficiency in children with growth impairment. *PLoS One* 2014; 9: e107174.
9. Schmid C, Neidert MC, Tschopp O, Sze L, Bernays RL. Growth hormone and *Klotho*. *J Endocrinol* 2013; 219: R37–57.
10. Nakatani T, Ohnishi M, Razzaque MS. Inactivation of *klotho* function induces hyperphosphatemia even in the presence of high serum fibroblast growth factor 23 levels in genetically engineered hypophosphatemic (Hyp) mouse model. *FASEB J* 2009; 23: 3702–11.
11. Brownstein CA, Adler F, Nelson-Williams C, et al. A translocation causing increased alpha-*klotho* level results in hypophosphatemic rickets and hyperparathyroidism. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105: 3455–60.

Korrespondenzadresse:

Ass. Prof. PD Dr. med. Greisa Vila
 Klinische Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel
 Universitätsklinik für Innere Medizin III
 Medizinische Universität Wien
 A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20
 E-Mail: greisa.vila@meduniwien.ac.at



Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

[Medizintechnik-Produkte](#)



Neues CRTD Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)